

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Definisi Sediaan Obat Tetes Mata**

Menurut Farmakope Indonesia edisi keempat (FI IV), larutan obat tetes mata merupakan sediaan cair yang harus steril, tidak mengandung partikel asing, serta dirancang dan dikemas secara khusus agar aman digunakan langsung pada mata. Dalam proses pembuatannya, ada beberapa hal penting yang harus diperhatikan, seperti potensi racun dari zat aktif, tingkat isotonisitas larutan, kebutuhan akan sistem penyangga (buffer), penggunaan bahan pengawet, metode sterilisasi yang sesuai, serta pemilihan kemasan yang tepat. Hal-hal tersebut juga menjadi perhatian utama dalam pembuatan sediaan lain seperti obat untuk hidung dan telinga.

Menurut FI III, obat tetes mata merupakan sediaan yang harus steril, berbentuk larutan atau suspensi, yang penggunaannya dilakukan dengan meneteskan langsung ke selaput lendir mata, tepatnya di area sekitar kelopak dan bola mata.

Berdasarkan penjelasan dalam *Textbook of Pharmaceutics*, tetes mata merupakan cairan steril yang bisa berupa larutan air, larutan berminyak, atau suspensi, yang penggunaannya dimaksudkan untuk diteteskan ke dalam kantung konjungtiva mata. Dalam formulanya, tetes mata biasanya mengandung zat antimikroba seperti antibiotik, senyawa antiinflamasi misalnya kortikosteroid, serta obat yang bersifat miotik seperti fisostigmin sulfat, atau bisa juga mengandung obat yang bersifat midriatik seperti atropin sulfat.

### **2.2 Insulin Tetes Mata**

#### **2.2.1 Definisi Insulin Tetes Mata**

Insulin tetes mata adalah formulasi eksperimental dari insulin yang dirancang untuk diberikan langsung ke permukaan mata. Terapi ini bertujuan untuk membantu proses penyembuhan pada kondisi tertentu,

terutama pada pasien dengan diabetes mellitus yang mengalami komplikasi seperti keratopati diabetes, yaitu gangguan pada kornea akibat kontrol glukosa darah yang buruk. Diabetes dapat menyebabkan luka atau lesi pada kornea yang sulit sembuh, sehingga insulin dalam bentuk tetes mata diharapkan dapat mempercepat regenerasi jaringan kornea dan membantu proses penyembuhan luka. Penelitian menunjukkan bahwa insulin dapat meningkatkan proliferasi sel epitel kornea dan memicu produksi faktor pertumbuhan yang mendukung penyembuhan. Dalam konteks ini, insulin bertindak lebih sebagai agen penyembuhan lokal dibandingkan dengan pengaturan kadar gula darah, seperti pada insulin yang disuntikkan.

Insulin tetes mata didasarkan pada insulin manusia atau analog insulin yang biasa digunakan untuk pengendalian glukosa, namun formulasi ini disiapkan dalam konsentrasi yang lebih rendah dan dalam bentuk larutan yang cocok untuk penggunaan pada permukaan mata. Struktur molekul insulin itu sendiri tetap sama, terdiri dari dua rantai polipeptida (rantai A dan B) yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Dalam formulasi tetes mata, insulin dicampur dengan zat tambahan untuk menjaga stabilitas dan mencegah kontaminasi. Zat tambahan ini bisa meliputi buffer, pengawet, dan zat stabilisator untuk mempertahankan aktivitas biologis insulin tanpa mengiritasi jaringan mata. Tidak ada perubahan pada struktur molekul insulin itu sendiri, tetapi ada perhatian khusus pada formulasi larutan untuk memastikan keamanan dan efektivitas saat diaplikasikan pada mata.

### **2.2.2 Mekanisme Kerja**

Penggunaan insulin topical melibatkan berbagai indikasi, dan keragaman etiologinya mempertanyakan mekanisme yang mendasari sifat-sifat menguntungkan insulin. Dalam publikasi pertama pemberian obat tetes mata insulin pada tahun 1945, penulis menyarankan 3 cara kerja: insulin dapat meningkatkan nutrisi pasien, menghilangkan faktor

yang diperlukan untuk “metabolisme kuman”, atau meningkatkan proliferasi epitel. Saat ini, hampir 80 tahun kemudian, mekanisme kerja insulin topical yang tepat dalam meningkatkan penyembuhan luka kornea masih belum dapat ditentukan, tetapi sejak publikasi pertama tentang penggunaan insulin ocular, beberapa penelitian telah tersedia yang menyoroti mekanisme potensial.

### 2.2.3 Indikasi Penggunaan

Insulin digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus, baik pada penderita diabetes tipe 1 maupun diabetes tipe 2 yang memerlukan kontrol glukosa darah melalui injeksi insulin. Berikut adalah beberapa indikasi utama dari penggunaan insulin aspart:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1: Pada pasien diabetes tipe 1, tubuh tidak memproduksi insulin sama sekali. Insulin aspart diberikan sebagai bagian dari terapi insulin basal-bolus untuk mengontrol kadar glukosa darah selama makan (prandial) dan mencegah peningkatan glukosa yang tinggi setelah makan.
2. Diabetes Mellitus Tipe 2 yang Membutuhkan Insulin: Pada pasien diabetes tipe 2 yang tidak dapat mencapai kontrol glukosa yang memadai melalui perubahan gaya hidup dan obat oral, insulin aspart bisa digunakan. Biasanya diberikan bersamaan dengan insulin basal untuk mengontrol gula darah setelah makan.
3. Keadaan Hiperlisis Akut (*Diabetic Ketoacidosis*): Insulin juga kadang digunakan dalam situasi darurat seperti *diabetic ketoacidosis* (DKA), di mana kontrol cepat kadar gula darah diperlukan. Insulin aspart bisa diberikan melalui suntikan subkutan karena memiliki onset kerja yang cepat.
4. Penggunaan pada Remaja dan Anak-anak dengan Diabetes Tipe 1: Insulin juga direkomendasikan pada anak-anak dan remaja

untuk mengontrol kadar gula darah pada waktu makan dan mengurangi risiko hiperglikemia.

#### **2.2.4 Efek Samping**

Insulin tetes mata adalah bentuk terapi eksperimental yang digunakan dalam penelitian, terutama untuk pengobatan keratopati diabetes (gangguan pada kornea akibat diabetes) dan penyembuhan luka kornea. Namun, insulin tetes mata belum banyak digunakan secara klinis, dan masih dalam tahap penelitian. Karena penggunaannya pada mata belum umum, efek samping yang terkait mungkin berbeda dari insulin yang disuntikkan. Berikut beberapa efek samping potensial dari penggunaan insulin tetes mata berdasarkan studi awal:

1. Iritasi Mata: Penggunaan insulin dalam bentuk tetes mata bisa menyebabkan iritasi mata, seperti mata merah, sensasi terbakar, atau gatal. Ini kemungkinan disebabkan oleh komposisi tetes mata atau oleh sensitivitas individu terhadap insulin.
2. Reaksi Alergi Lokal: Pada beberapa orang, insulin bisa menyebabkan reaksi alergi, yang juga mungkin terjadi pada area mata. Gejalanya bisa berupa gatal-gatal, ruam di sekitar mata, dan mata bengkak.
3. Penglihatan Kabur Sementara: Penglihatan kabur dapat terjadi sebagai efek samping sementara setelah pemberian insulin tetes mata, meskipun biasanya hilang dengan cepat. Hal ini bisa disebabkan oleh zat tambahan dalam formulasi tetes mata yang mempengaruhi lapisan kornea.
4. Infeksi atau Peradangan Mata: Meskipun jarang, penggunaan insulin tetes mata yang tidak steril atau dalam kondisi tertentu dapat meningkatkan risiko infeksi atau peradangan mata, seperti konjungtivitis atau keratitis.
5. Reaksi Sistemik Minimal: Karena dosis insulin yang digunakan sangat rendah, risiko efek samping sistemik (misalnya,

hipoglikemia) hampir tidak ada. Namun, studi masih mengawasi kemungkinan dampak sistemik pada pemakaian jangka panjang.

### 2.2.5 Formulasi

Formulasi insulin tetes mata masih dalam tahap penelitian, tetapi ada beberapa penelitian awal yang memberikan panduan tentang komponen dan parameter penting untuk membuat sediaan tetes mata insulin.

Berikut adalah contoh formulasi dasar dan pertimbangan yang relevan untuk membuat insulin tetes mata. Komponen Utama dalam Formulasi Insulin Tetes Mata:

1. Insulin: Bahan aktif, biasanya menggunakan insulin manusia atau analog insulin dalam konsentrasi rendah (misalnya, sekitar 1-10 IU/mL) untuk menghindari iritasi dan menjaga keamanan aplikasi topikal pada mata.
2. *Buffering Agents* (Agen Penyangga): Diperlukan untuk menjaga pH formulasi agar sesuai dengan pH fisiologis mata (kisaran pH 6.5–7.5) agar tidak mengiritasi mata. Agen penyangga yang sering digunakan adalah buffer fosfat.
3. Pengawet: Pengawet seperti benzalkonium chloride (BAK) sering ditambahkan untuk mencegah kontaminasi mikroba pada formulasi multi-dosis, namun harus digunakan dengan hati-hati karena potensi iritasi.
4. Stabilisator: Agar insulin tetap stabil, biasanya ditambahkan zat stabilisator seperti gliserin atau polietilen glikol (PEG), yang juga dapat meningkatkan viskositas dan membantu memperpanjang waktu kontak dengan mata.
5. Pelarut Utama (Air untuk Injeksi): Air yang digunakan harus bebas pirogen dan steril untuk menjaga kualitas sediaan mata.

### 2.3 Uji Sterilitas

Uji sterilitas adalah prosedur yang digunakan untuk memastikan bahwa suatu produk farmasi atau alat medis bebas dari mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi atau kontaminasi. Produk farmasi yang harus memenuhi persyaratan sterilitas mencakup sediaan parenteral seperti insulin dan sediaan oftalmik seperti tetes mata, yang berisiko tinggi terhadap infeksi jika terkontaminasi (Denyer *et al.*, 2011).

Pengujian dilakukan pada produk serta bahan yang sebelumnya sudah melalui tahapan sterilisasi sesuai prosedur yang berlaku. Dari hasil pengujian tersebut, terbukti bahwa proses sterilisasi dapat diulang dengan hasil yang konsisten. Namun, secara umum disepakati bahwa pengawasan selama tahap validasi justru memberikan kepastian yang lebih kuat terhadap keberhasilan proses sterilisasi. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan sampel yang dipilih secara representatif untuk mencerminkan seluruh lot bahan yang dimaksud. Sampel tersebut bisa berasal dari kemasan akhir produk, wadah produk, atau bisa juga diambil dari tangki berisi cairan dalam jumlah besar maupun dari bahan bulk lainnya (Lachman dkk., 2008)

Berdasarkan Farmakope edisi IV tahun 1995, uji sterilitas dilakukan untuk memastikan bahwa bahan atau sediaan farmasi yang memang harus steril telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan pada masing-masing monografi. Penggunaan uji ini disesuaikan dengan prosedur pengujian sterilitas yang menjadi bagian dari proses pengawasan mutu di pabrik, sebagaimana dijelaskan dalam pedoman sterilisasi dan jaminan sterilitas bahan. Proses uji sterilitas ini umumnya diterapkan pada produk farmasi seperti obat tetes mata, sediaan injeksi, larutan infus, serta pada berbagai alat kesehatan, misalnya kasa steril, jarum suntik, benang operasi, dan sejenisnya.

### 2.3.1 Metode Uji Sterilitas

Menurut United States Pharmacopeia (USP) <71> dan European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), terdapat dua metode utama dalam uji sterilitas, yaitu metode inokulasi langsung dan metode filtrasi membran (USP, 2021).

#### a. Metode Inokulasi Langsung

Pada metode ini, sampel langsung diinokulasikan ke dalam media pertumbuhan mikroorganisme seperti *Fluid Thioglycollate Medium* (untuk bakteri anaerob) dan *Soybean-Casein Digest Medium* (untuk bakteri aerob dan jamur). Sampel kemudian diinkubasi selama 14 hari pada suhu yang sesuai untuk mendeteksi pertumbuhan mikroba (WHO, 2021).

#### b. Metode Filtrasi Membran

Pada metode ini sejumlah volume sampel (sesuai ketentuan Farmakope) difiltrasi menggunakan membran penyaring steril dengan pori maksimum 0,45  $\mu\text{m}$  untuk menangkap mikroorganisme yang mungkin ada dalam sediaan. Selama inkubasi, media diamati secara berkala terhadap tanda-tanda pertumbuhan mikroorganisme seperti kekeruhan, endapan, atau perubahan warna media. Metode ini sangat dianjurkan karena memberikan sensitivitas tinggi dan memungkinkan pengujian sterilitas untuk volume sampel yang besar. Menurut USP <71>, metode ini merupakan pilihan utama terutama untuk produk parenteral, oftalmik, dan sediaan yang dapat difiltrasi (USP, 2021; Ph. Eur., 2021).

## 2.4 Uji Sterilitas Menurut CPOB 2024

Berdasarkan peraturan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) tahun 2024 pada poin 131 dan 132 menyatakan bahwa ketentuan dalam uji sterilitas adalah sebagai berikut:

131. Setiap radiofarmaka yang digunakan secara parenteral wajib dipastikan dalam kondisi steril. Namun, karena sifat alami zat radioaktif yang memiliki waktu paruh, seringkali tidak memungkinkan untuk menunggu hasil dari pengujian sterilitas sebelum produk digunakan. Meski begitu, pengujian sterilitas tetap perlu dilakukan sebagai bagian dari pengawasan mutu selama proses produksi. Selain itu, proses produksinya juga harus divalidasi secara berkala guna menjamin konsistensi dan keamanan produk yang dihasilkan.

132. Pelaksanaan uji sterilitas sebaiknya mengikuti prosedur yang telah ditentukan dalam Farmakope Indonesia ataupun dalam Farmakope Internasional lain yang telah mendapat pengakuan dari lembaga pengawas yang berwenang.

## **2.5 Lubricant**

*Lubricant* atau pelumas pada sediaan tetes mata adalah bahan yang berfungsi meniru atau menggantikan air mata alami untuk menjaga kelembapan, melindungi permukaan mata, serta mengurangi gejala iritasi dan mata kering. Lubricant sangat penting dalam terapi sindrom mata kering (dry eye syndrome) dan gangguan permukaan okular lainnya, karena mampu mengurangi gesekan antara kelopak dan kornea serta mendukung proses penyembuhan epitel mata. *Lubricant* yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

### **a. Polyethylene glycol 400 (0,4%)**

Polyethylene Glycol 400 (PEG 400) adalah salah satu jenis polimer etilen glikol yang umum digunakan dalam berbagai aplikasi, terutama di industri farmasi dan perawatan pribadi. Dalam sediaan tetes mata, PEG 400 berfungsi sebagai pelumasan (pelumas) dan pelembap mata sintetik. Ia bekerja dengan cara melumasi dan melembapkan mata, sehingga membantu meredakan gejala panas terbakar dan iritasi akibat mata kering. PEG 400 juga dapat meningkatkan viskositas sediaan



farmasi cair, memodifikasi sifat penyerapannya, dan menstabilkan sediaan.

b. Hypromellose

Hypromellose atau hidroksipropil metilselulosa (HPMC) adalah polimer semisintetis yang banyak digunakan dalam bidang farmasi, terutama sebagai bahan dalam obat tetes mata dan formulasi tablet. Hypromellose memiliki sifat viskoelastik dan koloid yang memungkinkan ia berfungsi sebagai pelumas dan pelembab, sehingga sering digunakan untuk mengatasi kondisi mata kering dengan cara menebalkan dan melapisi permukaan mata serta menjaga hidrasi kornea. Dalam formulasi obat tetes mata, hypromellose bekerja menstabilkan lapisan air mata dengan meningkatkan viskositas, mencegah evaporasi air mata, dan melindungi konjungtiva serta kornea dari kerusakan akibat kekeringan. Selain itu, kandungan metil dan hidroksipropil pada molekulnya membantu mencegah iritasi dan memperbaiki proses granulasi pada permukaan mata.

## **2.6 Uji Sterilitas pada Insulin Tetes Mata**

Produk farmasi seperti insulin dan tetes mata memiliki persyaratan sterilisasi khusus:

- a. Insulin: Sebagai sediaan parenteral, insulin harus bebas dari kontaminasi mikroba untuk menghindari risiko infeksi sistemik pada pasien diabetes. Biasanya, sterilisasi dilakukan melalui filtrasi membran sebelum pengemasan dalam kondisi aseptik karena pemanasan dapat merusak struktur protein insulin (Sandle, 2019).
- b. Tetes Mata: Produk oftalmik seperti tetes mata harus steril karena diaplikasikan langsung ke mata. Selain sterilisasi selama produksi, sering kali ditambahkan bahan pengawet seperti

benzalkonium chloride untuk mempertahankan sterilitas setelah kemasan dibuka oleh pengguna (Farmakope Indonesia, 2020).

### **2.6.1 Faktor yang Mempengaruhi Uji Sterilisasi**

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi efektivitas uji sterilisasi meliputi:

- Jenis mikroorganisme: Beberapa bakteri dan jamur memiliki resistensi tinggi terhadap proses sterilisasi (Sandle, 2019).
- Kondisi lingkungan: Suhu, kelembaban, dan komposisi media pertumbuhan dapat mempengaruhi hasil sterilisasi (Denyer *et al.*, 2011).
- Teknik aseptik dalam produksi: Praktik aseptik yang buruk dapat menyebabkan kontaminasi silang pada produk (WHO, 2021).

### **2.6.2 Regulasi dan Standar Uji Sterilisasi**

Beberapa regulasi yang mengatur uji sterilitas di industri farmasi meliputi:

- United States Pharmacopeia (USP) <71>
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)
- Farmakope Indonesia Edisi VI
- WHO Good Manufacturing Practices (GMP) for Sterile Pharmaceutical Products

Standar ini mengatur prosedur pengujian, parameter inkubasi, serta kriteria keberhasilan uji sterilisasi untuk memastikan keamanan produk farmasi bagi pasien (WHO, 2021). Uji sterilisasi merupakan langkah krusial dalam produksi sediaan farmasi steril seperti insulin dan tetes mata. Metode inokulasi langsung dan filtrasi membran adalah teknik utama yang digunakan untuk memastikan bahwa produk bebas dari mikroorganisme. Faktor-faktor seperti jenis mikroorganisme, kondisi lingkungan, dan teknik aseptik mempengaruhi efektivitas sterilisasi.

Kepatuhan terhadap standar regulasi internasional sangat penting untuk menjaga kualitas dan keamanan produk farmasi.